



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO <b>449390</b>	10 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION 30.6.76	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO 75/20662	1.7.75	francesa

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL E07D//A61K	42 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA HIDRAZIDA MIXTA.
---

71 SOLICITANTE (S) MERRELL TORAUDE.
--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE 2, Place de la Sorbone, Paris Ve. Francia.
---

72 INVENTOR (ES) Michel KOCH y Henri KORNOWSKI ambos franceses.
--

73 TITULAR (ES)
-----------------

74 REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU
--

1           La presente invención se refiere a un procedimiento  
de preparación de nuevos derivados de la vincamina y más par-  
ticularmente de hidrazidas mixtas del ácido vincámico y de  
los ácidos piridincarboxílicos; la invención se refiere igual-  
5           mente a un procedimiento de preparación de las sales de adi-  
ción de estas hidrazidas.

          El procedimiento de preparación de una hidrazida mixta  
de fórmula I consiste en hacer reaccionar la hidrazida vincá-  
mica de fórmula II con un éster, un halogenuro o un anhídrido  
10           de ácido piridincarboxílico.

          De acuerdo con un modo preferido de preparación, se  
hace reaccionar, después de la disolución en un disolvente  
inerte y anhidro, la hidrazida II con un exceso de anhídrido  
de ácido piridincarboxílico, ventajosamente 1 mol de hidrazida  
15           por 1,5 mol aproximadamente de anhídrido de ácido piridincar-  
boxílico, siendo la temperatura de reacción inferior o igual  
a 30°C y preferentemente comprendida entre 15 y 25°C.

          Entre los disolventes inertes y anhidros utilizables  
conviene citar particularmente la piridina, la trietilamina y  
20           la dimetilformamida. La duración de reacción es por lo gene-  
ral superior o igual a 24 h.

          Para obtener las sales de adición de ácidos, se hace  
reaccionar la hidrazida mixta de fórmula I con un ácido mine-  
ral u orgánico. Entre los ácidos susceptibles de ser utiliza-  
25           dos a este efecto, se pueden citar principalmente los ácidos  
clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, succínico, maleico, fumá-  
rico, cítrico, málico, láctico, tártrico, benzoico, salicili-  
co, aspártico, N-acetilaspártico, glutámico, N-acetilglutámico,  
nicotínico, ascórbico, paratoluen-sulfónico.

30           La hidrazida vincámica (II) utilizada como materia

1        prima puede prepararse como se ha indicado en la solicitud de patente holandesa publicada antes de examen No. 302.131.

5        A continuación se dan unos ejemplos de preparación en modo alguno limitativos para ilustrar la invención así como un modo de síntesis de la materia prima.

Preparación de la hidrazida vincámica.

(Fórmula II)

10        1,77 g de vincamina (0,005 moles) se añaden a 1,7 cm<sup>3</sup> de alcohol absoluto, así como 2 cm<sup>3</sup> de hidrato de hidrazina al 80% (0,05 moles). La mezcla se mantiene en ebullición a reflujo hasta la disolución total de la vincamina (aproximadamente 7 horas), luego la ebullición se continua todavía durante 15 minutos. L

15        La solución se diluye entonces con agua (2 cm<sup>3</sup>), se alcaliniza con 2 gotas de sosa diluida (al 10%) y se extracta mediante cloroformo. La solución se lava con agua (tres veces) y luego se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Por evaporación, se obtienen 1,70 g de hidrazida vincámica (graduación yodométrica 98-100% de hidrazida).

20        El producto es de color blanco amarillento. Su espectro UV es idéntico al del de la vincamina,  $\gamma_{\max} = 275-283$  nm (mantenimiento 290); en su espectro IR, la banda "éster" de la vincamina a 1750 cm<sup>-1</sup> ha desaparecido, se observa por el contrario una banda "amida" a 1680 cm<sup>-1</sup>.

25        EJEMPLO 1

Hidrazida mixta vincámica y nicotínica.

(fórmula Ia)

30        Se disuelven 9 g de hidrazida vincámica en 60 ml de piridina anhidra. Se añade en pequeñas porciones, bajo agitación y enfriamiento, 9 g de anhídrido nicotínico. La agitación

1 se mantiene hasta la disolución completa y luego se deja la  
solución durante 48 horas a temperatura ambiente (15-25°C).

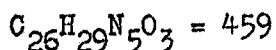
La solución se vierte a continuación en 500 cm<sup>3</sup> de  
agua, bajo agitación, y se alcaliniza por adición de sosa di-  
5 luida (10%). Se produce un precipitado que se fija en las pa-  
redes del recipiente. Después de dejar en reposo durante 15  
minutos, la solución se decanta y extracta mediante cloroformo  
(500 + 300 + 200 cm<sup>3</sup>). El precipitado se disuelve igual-  
mente en cloroformo (aproximadamente 200 ml). Las soluciones  
10 clorofórmicas juntas se lavan abundantemente con agua (5 ve-  
ces 1 litro), se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se  
destilan a vacío a una temperatura que no sobrepasa los 30-  
35°C, hasta la obtención de un volumen de 60 cm<sup>3</sup> aproxima-  
mente. Esta solución concentrada se somete a una cromatografía  
15 sobre columna de alúmina (300 g de alúmina Merck de actividad  
2-3, columna montada en el cloroformo). Se recogen fracciones  
de 100 ml. Las primeras fracciones contienen piridina y otras  
impurezas poco polares. Las fracciones siguientes incluyen  
hidrazida mixta en estado puro. La polaridad del eluyente se  
20 aumenta progresivamente (hasta 10% de etanol en cloroformo)  
para eluir todo el producto (aproximadamente un total de 20  
fracciones de 100 ml).

Después de la destilación a vacío del eluyente, se  
obtienen aproximadamente 10,5 g de hidrazida mixta.

25 Este producto es de color blanco amarillento. Es in-  
soluble en agua y soluble en cloroformo, acetona y etanol.  
Por otro lado es cromatográficamente puro: una sola esposi-  
ción (Rf = 0,5 aproximadamente) en CCM [soporte:alúmina,  
eluyente:cloroformo-metanol (95:5)]7. Consecuentemente, no  
30 es indispensable cristalizar la hidrazida mixta.

1 En efecto, se tienen dificultades para cristalizar el producto, no obstante, se ha podido obtener pequeños cristales polimorfos por disolución en el mínimo de acetona y precipitación por adición de hexano (se añade hexano hasta la  
5 aparición de una opalescencia y se enfria). Punto de fusión 175-180°C (micro Köfler).

Análisis (características espectrales):



U.V.:  $\gamma_{max}$  270 - mantenimiento 265, 282, 290

10 I.R.: 1560, 1650  $cm^{-1}$

Masa: m/e 459 (M+), 441, 412, 371, 338, 252, 122, 106, 78

#### EJEMPLO 2

Tartrato de hidrazida mixta vincamica y nicotínica, n° de código K.15 (Fórmula III).

15 Se disuelven 2 g de hidrazida mixta en aproximadamente 20 ml de alcohol. Se añaden 650 mg (mol/mol) de ácido tartárico disuelto en algunos  $cm^3$  de etanol.

La solución se destila a sequedad bajo presión reducida: se obtiene un residuo pseudo-cristalino.

20 El producto es arrastrado sobre un vidrio sinterizado con ayuda de cloroformo y lavado abundantemente con cloroformo.

Este producto es blanco, pseudo-cristalino y tiene una temperatura de fusión (con descomposición) de 180-215°C. Es soluble en metanol y etanol, insoluble en los disolventes orgánicos poco polares tales como éter y cloroformo. Es muy  
25 soluble en agua: solubilidad en frío superior a 200  $mg/cm^3$ , siendo el pH de la solución acuosa así obtenido próximo a 6.

Control de pureza: por cromatografía en capa delgada de alúmina, en las condiciones descritas para la hidrazida  
30 mixta, el tartrato se descompone y se encuentra de nuevo una

1 esposición correspondiente a la hidrazida.

Los productos nuevos obtenidos por el procedimiento de acuerdo con el invento son particularmente útiles como medicamentos y utilizados como agentes hipotensores moderados y  
5 agentes vasodilatadores en el tratamiento de las insuficiencias vasculares cerebrales y periféricas.

A continuación, se dan por ejemplo las propiedades del producto (K.15) obtenido en el ejemplo 2.

El K.15 es moderadamente hipotensor y solamente a dosis elevadas. En el perro, ejerce efectos antagonistas claros  
10 respecto a modificaciones tensionales provocadas por el atrofiamiento de las carótidas (obturación mediante pinzas de las arterias carotidianas), mediante adrenalina y noradrenalina. El producto retrasa la aparición de estos fenómenos tensionales.  
15 les.

En el ratón en anoxia hipobar, la DE-50 por vía intraperitoneal se sitúa en 118 mg/kg.

En el ratón, con dosis de 1/5, 1/10 y 1/20 de la DL-50, el producto no potencializa la acción de la DOPA y del 5 HTP  
20 (5-hidroxitriptofano); este fenómeno muestra la ausencia de actividad IMAO.

En el perro, el K.15 ejerce un efecto vasodilatador periférico que se objetiva por un aumento del caudal femoral en función de la posología (0,86-6,88 mg/kg). A dosis superiores  
25 es decir a partir de 17,2-34,4 mg/kg, se observa una ligera hipotensión. A dosis inferiores, se observa un aumento del caudal femoral sin variaciones tensionales. Por el contrario, a partir de 2 mg/kg, la vincamina provoca una hipotensión con variaciones tensionales.

30 Con dosis de 10 a 20 mg/kg, el K.15 provoca un aumento

1 del caudal femoral, por consiguiente la depuración de lactato  
por minuto, después de una prueba de isquemia arterial prolon-  
gada durante 45 minutos.

5 En un tipo de edema cerebral unilateral que afecta a  
un solo hemisferio y obtenido por incisión y extirpación de la  
duramadre en el conejo (edema que provoca un aumento de las  
ondas lentas y una disminución de las ondas de frecuencia teta,  
es decir, una baja con relación teta/onda lenta), el K.15 a  
una dosis de 3,4 mg/kg por vía intravenosa provoca un aumento  
10 de esta relación desde la primera hora. Esta relación es máxi-  
ma a la cuarta hora y el efecto benéfico desaparece a las 48  
horas.

15 Con dosis de 6,8 mg/kg, el efecto se presenta desde  
la inyección venosa. El acmé se sitúa a la sexta hora. La re-  
gresión comienza a las 30 horas y la desaparición se observa  
a las 72 horas.

Se observa pues que el producto tiene un efecto de  
larga duración.

20 La tolerancia cardíaca con la administración del K.15  
parece superior a la de la vincamina. En el conejo, las pertur-  
baciones cardíacas observadas son menos numerosas y además  
limitadas con el tiempo.

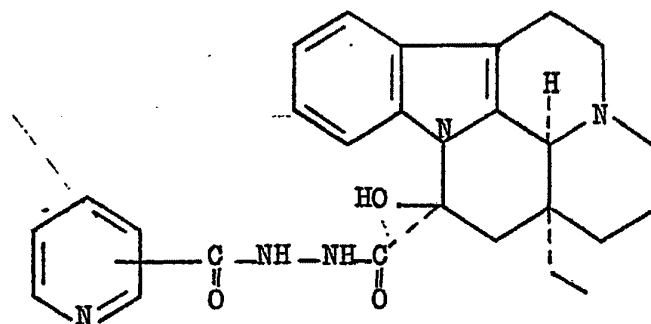
25 En el transcurso de los ensayos clínicos, se han ob-  
tenido buenos resultados, particularmente cuando los princi-  
pios activos se administraron en forma de gotas (administra-  
ción oral), comprimidos, píldoras y ampollas inyectables, in-  
cluyendo cada preparado acondicionado en particular 0,5 a 50  
mg de ingrediente activo por toma. Se ha resumido lo que se  
ha observado con el K.15.

30 Se han tratado 20 personas mayores de edad de ambos

1 .sexos que padecian insuficiencias vasculares cerebrales (ac-  
cidentes cerebrales agudos, hipoxia cerebral, traumatismo cra-  
niano y/o coma prolongado) con 4 píldoras por dia comprendien-  
do cada una 5 mg de K.15, durante un mes. Se ha observado una  
5 tolerancia muy buena y unas mejoras notables objetivadas en  
los síndromes habituales de la insuficiencia cerebrovascular.  
En particular, se ha podido comprobar unas mejoras tanto en  
lo referente a los signos orgánicos como en los signos psiqui-  
cos.

10 En lo referente a los signos orgánicos, las mejoras  
correspondian a: 1°) las cefaleas, 2°) a los vértigos, 3°)  
a las astenias y 4°) a los zumbidos de los oidos. En lo refe-  
rente a los signos psicicos, las mejoras correspondian a los  
ataques de desvelo, al humor, a los recuerdos antiguos y re-  
15 cientes, a la desorientación temporal o espacial y a las al-  
teraciones de la afectividad.

20

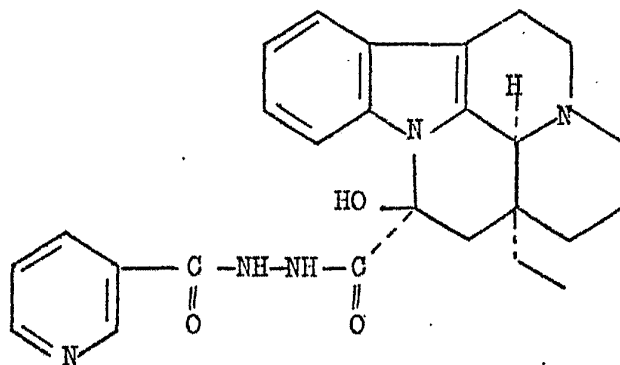


25

30

1

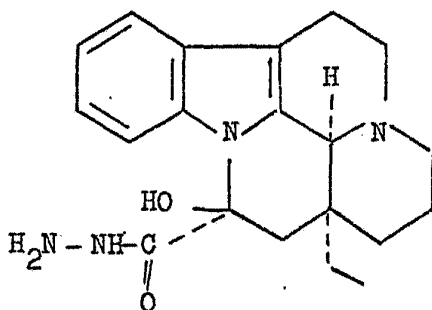
5



(Ia)

10

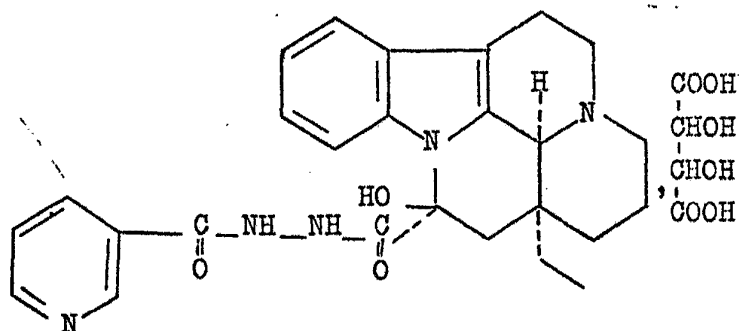
15



(II)

20

25



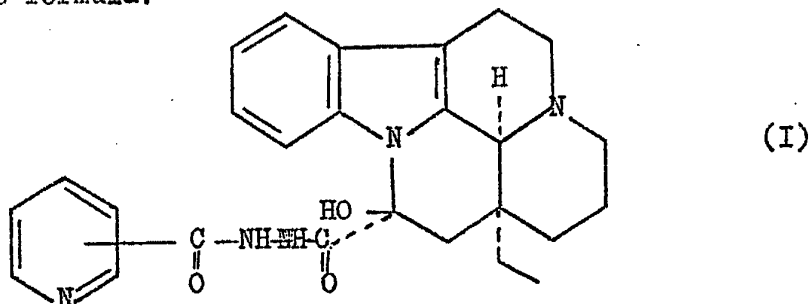
(III)

30

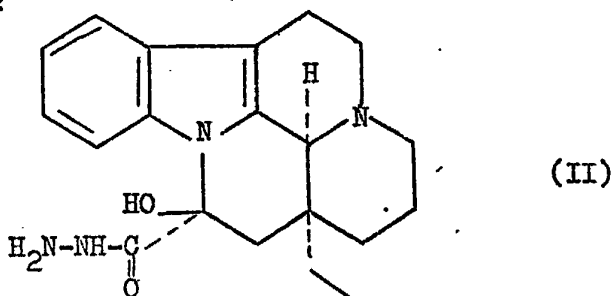
En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de una hidrazida mixta de fórmula:



10 y de sus sales de adición de ácidos, caracterizado porque se hace reaccionar en un disolvente inerte y anhidro la hidrazida vincámica de fórmula:



20 con un compuesto seleccionado entre el conjunto constituido por los halogenuros, anhídridos y ésteres de ácidos piridin-carboxílicos, y porque se transforma, si es necesario, el producto así obtenido en sal de adición de ácido.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar hidrazida vincámica II con un exceso de anhídrido de ácido piridín-carboxílico.

25 3. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se hace reaccionar 1 mol de hidrazida vincámica de fórmula II con 1,5 mol aproximadamente de anhídrido de ácido piridín-carboxílico, siendo la temperatura de reacción inferior o igual a 30°C y, preferentemente comprendida, entre 15 y 25°C.

30 4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracteri-

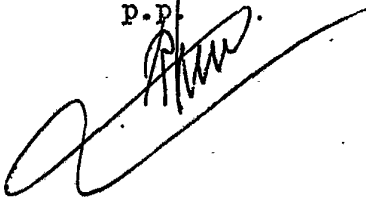
1. zado porque el disolvente inerte y anhidro es la piridina, trietilamina o la dimetilformamida.

5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la reacción de la hidrazida vincámica con el anhídrido del ácido piridin-carboxílico se realiza durante por lo menos 24 horas.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA HIDRAZIDA MIXTA.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de once páginas mecanografiadas.

Madrid, 30 Junio 1.976  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.



15

20

25

30